

Über parenterale Ernährung mit Fettemulsionen

Peter Jordan

1964

Aus der Universitäts-Frauenklinik in
Frankfurt-Main

Direktor: Prof. Dr. O. Käser

ÜBER PARENTERALE ERNÄHRUNG
MIT FETTEMULSIONEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät der
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Vorgelegt von

Peter Jordan

aus

Düsseldorf

Frankfurt am Main, 1964

Dekan ; Prof. Dr. J. Frey
Referent ; Prof. Dr. L. Heller
Korreferent ; Prof. Dr. A. Wacker
Mündliche Prüfung : 13. Mai 1964



MEINEN LIEBEN ELTERN

Inhalts - Verzeichnis

	Seite
I. EINLEITUNG	4
II. HISTORISCHES	4
III. ALLGEMEINE BEOBSACHTUNGEN	5
IV. HERSTELLUNG VON FETTEMULSIONEN	6
V. PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNGEN DER FETT- EMULSIONEN	7
VI. HANDELSÜBLICHE PRÄPARATE	8
VII. KLINISCHE BEOBSACHTUNGEN	8
VIII. EIGENE UNTERSUCHUNGEN, MATERIAL UND METHODIK	9
1. Gesamtfett im Serum	9
2. Phosphatidbestimmung	10
3. Cholesterinbestimmung	11
a. Gesamtcholesterin	12
b. Freies Cholesterin	12
c. Verestertes Cholesterin	13
4. Material	13
IX. ERGEBNISSE	14
1. Allgemeine Beobachtungen, Verträglichkeit	14
2. Fettbestimmungen im Serum	16
a. Gesamtlipide	16
b. Phospholipide	16
c. Cholesterin	23
X. DISKUSSION	25
XI. ZUSAMMENFASSUNG	29

I. EINLEITUNG

Bei jeder Krankheit ist es wichtig, den Ernährungszustand des Patienten zu erhalten oder zu heben. Nicht immer ist es möglich, eine den Bedürfnissen quantitative und qualitativ entsprechende Kost auf natürlichem oralen Weg zu verabfolgen. Gerade bei kachektischen Patienten sind wir oft gezwungen, die orale Ernährung durch parenterale Nahrungszufuhr ganz oder teilweise zu ersetzen.

Neben der Zufuhr von Wasser und Mineralien ist es vor allem notwendig, auf die Ergänzung von Baustoffen und auf die Deckung des Energiebedarfes zu achten. Energie- und Baustoffwechsel sind eng miteinander verknüpft; nur eine ausreichende Kalorienzufuhr gewährt eine genügende Eiweissutilisation und damit eine ausgeglichene oder sogar positive N-Bilanz (DRESCHER, 1).

Die ausreichende Kalorienzufuhr bei kachektischen oder im Allgemeinzustand stark reduzierten Patientinnen ist auch in der Gynäkologie durch parenterale Fettzufuhr möglich. Es ergibt sich die Frage, welche Veränderungen bei Fettinfusionen zu beobachten sind. Im Gegensatz zu den meisten Fällen der Inneren Medizin und Chirurgie, kommt es in der Gynäkologie nur selten auf langfristige intravenöse Ernährung an. Deshalb interessierten uns Veränderungen bei kurzfristiger Fettzufuhr (HELLER, 2).

II. HISTORISCHES

Die Idee der parenteralen Fettzufuhr ist nicht neu. Schon 1920 unternahmen die Japaner YAMAKAWA, NOMURA, SATO und BABA (3) Versuche, die als richtungsweisend gelten dürfen. Sie waren in der Lage, einigen hundert Patienten eine selbst hergestellte Fettemulsion, genannt "Yanol", zu verabfolgen. Jedoch mussten sie die Versuche abbrechen, da sie eine zu grosse Partikel-

grösse des Fettes verwendeten und infolgedessen zahlreiche Nebenwirkungen auftraten. 1935 folgten Untersuchungen von HOLT u. Mitarb., die darauf abzielten, unterernährte Kinder mittels parenteralen Fettgaben zu ernähren (4). Während der beiden letzten Jahrzehnte wurde das Problem der parenteralen Fettzufuhr in den USA in grossem Maßstab in Angriff genommen. Hier sind zu nennen STARE, MENG, JOHNSON und SCHAFIROFF. 1952 unternahm KAUSTE in Finnland Versuche an Kindern mit Pflanzenlemulsionen. Seit 1955 haben in Stockholm WRETTLIND, SCHUBERT und EDGREN an diesem Problem gearbeitet (EDGREN, 5). In Deutschland sind vor allem Arbeiten von DOHRMANN und SCHÖN zu erwähnen (DOHRMANN, 6; SCHÖN, 21).

III. ALLGEMEINE BEOBACHTUNGEN

Die Forderung nach intravenöser Kalorienzufuhr hat dazu geführt, dass mehrere Arten von Nährlösungen entwickelt wurden. In der folgenden Tabelle sind einige Nährlösungen mit dem entsprechenden Kaloriengehalt und die erforderlichen Flüssigkeitsmengen, in denen 1500 Kalorien enthalten sind, aufgeführt:

Lösung	Kaloriengehalt	Notwendiges Volumen zur Zufuhr von 1500 Cal.
5% Glucose	225 Cal/l	6,7 l
30% "	1 235 Cal/l	1,3 l Nur durch Katheter in die Vena Cava, da sonst erhebliche Venenwandschden
Aminosol-		
Glycosthanol	662 Cal/l	2,3 l
10 - 20%		
Fettemulsion	1 000 - 2 000 Cal/l	0,75 - 1,5 l

Die Fettemulsion gestattet es, mit nur 0,75 bis 1,5 l Flüssigkeit, die dem Patienten notwendige Kalorienmenge zuzuführen. Dagegen sind bei Glucose- und Aminosäurelösungen weit grössere Flüssigkeitsmengen zu geben, die oft garnicht vertragen werden. Bei der Infusion einiger Lösungen treten zudem mehr oder weniger schwere Nebenwirkungen auf. Lösungen, die mehr als 10% Glucose oder Fruktose enthalten, rufen häufig Venenwandschäden und Thrombosen hervor, sodass man kaum mehr als 375 Kalorien pro Liter zuführen kann. Alkohol lässt sich zwar zur Infusion mit Aminosäuren und Glucose kombinieren, jedoch dauern diese Infusionen viele Stunden (EDGREN, 5).

Es ist deshalb verständlich, wenn versucht wird, Fettinfusionen parenteral zu geben. Der höhere Brennwert des Fettes (9 Kalorien pro g gegenüber 4,1 Kalorien pro g der Kohlenhydrate und Eiweisse) und der niedrige osmotische Druck selbst konzentrierter Emulsionen erlauben die Gabe von grossen Energiemengen in kleinem Volumen (DRESCHER, 1).

IV. HERSTELLUNG VON FETTEMULSIONEN

Als Ausgangsprodukt wird heute im allgemeinen Baumwollsaatöl, evtl. gemischt mit Sojabohnenphosphatiden, verwendet. Die Öle werden unter hohem Druck durch kleine Öffnungen gepresst, um eine Partikelgrösse von 1 - 2 zu erreichen (KAUSTE, 8). Zuvor werden ihnen Stabilisatoren zugesetzt, um die Haltbarkeit der Emulsion zu gewährleisten. Als Stabilisatoren finden entweder synthetische Netzmittel (wie Pluronic) oder Phosphatide Verwendung, die gereinigt sind, um Nebenreaktionen zu vermeiden (SCHULZE, 7). Wegen ihrer hypotonen Eigenschaften bekommen die Fettemulsionen Glucose oder Sorbit zugesetzt. Damit die erforderliche Menge Kalorien in einer

kleinen Menge von Flüssigkeit enthalten ist, soll die Fettemulsion wenigstens 10% Fett enthalten. Auch höhere Konzentrationen wurden getestet (HALLMANN, 9; SCHAFFROFF, 10). Diese mit Phospholipiden stabilisierten Emulsionen vertragen ohne weiteres eine Sterilisation.

V. PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNGEN DER FETTEMULSIONEN

Lipide sind Ester von Fettsäuren mit Alkohol. Die meisten Lipide sind nicht in Wasser löslich (HARPER, 11). Einige Lipide besitzen eine geringe Wasserlöslichkeit und können dadurch eine pharmakologische Wirkung entfalten, zum Beispiel Lysölecithin, Lysokephalin und Lysophosphatid. Sie wirken hämolytisch (VOGT, 12; BREUSCH, 13). Lysölecithin soll weiter in der Lage sein, Mastzellen anzugreifen, sodass Histamin frei wird. So kommt es zu Histaminintoxikationen, worauf man die Schockerscheinungen zurückführen kann (FELDBERG, 14). Eine weitere Wirkung mancher Lipide ist die Erregung der glatten Muskulatur. Die Ionen werden lipoidlöslich und können die Zellmembran passieren und depolarisieren. Andere vermögen den Blutdruck zu senken. Alle diese Stoffe werden im Blut an Albumin gebunden und dadurch entgiftet (VOGT, 15). In den Fettinfusionen sind aber keine löslichen Lipide enthalten, sondern Tryglyceride von langkettigen Fettsäuren und gereinigtes Phosphatid. Um die Isotonie der Emulsion herzustellen, wird Glucose oder Sorbit hinzugegeben. Es sind also keine grenzflächenaktiven Lipide vorhanden, sodass es sich bei den toxischen Erscheinungen um Wirkungen von Abbauprodukten oder um Reaktionen handeln kann, die mit der Elimination der Fette aus dem Blut verknüpft sind. Die wichtigsten Abbauprodukte sind die freien Fettsäuren, darunter ungesättigte, vielleicht auch geringe Mengen von Hydroxysäuren. Soweit sie nicht entgiftet, das heißt, an Albumin gebunden sind, können sie wirksam

werden (VOGT, 16). Man kann aus den Befunden der Fett-elimination schliessen, dass toxische Mengen an freien Fettsäuren im Plasma nicht auftreten.

VI. HANDELSÜBLICHE PRÄPARATE

Unter den handelsüblichen Präparaten wird in den Vereinigten Staaten von Amerika hauptsächlich Lipomul I.V. angewendet. Dieses Präparat wird von der Firma The Upjohn Co. Kalamazoo, Michigan produziert. Es enthält in 100 ml 16 g Baumwollsaatöl, 4 g Glucose, 1,2 g Sojabohnen-Phosphatide und 0,3 g Pluronic, ein synthetisches Netzmittel. Das Präparat wird auch in Lizenz von der Firma Astra (Södertälje, Schweden) und der Firma Pfrimmer (Erlangen) hergestellt bzw. vertrieben. In Deutschland wurde von der Firma B. Braun, Melsungen das Lipofundin entwickelt, das in 1 000 ml 100 g Baumwollsaatöl, 50 g Sorbit als Netzmittel und 15 g Phosphatidemulgator in Aqua dest. enthält.

VII. KLINISCHE BEOBACHTUNGEN

Bei der Infusion von Fettlösungen sind zwei typische und voneinander scharf zu trennende Reaktionen zu beobachten. Einmal wird in der Literatur über das sogenannte "Kolloidsyndrom" berichtet. Es handelt sich dabei um folgende Reaktionen: Temperaturerhöhung, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Kreuz- und Gliederschmerzen, Übelkeit, Cyanose, Dyspnoe und schockähnliche Zustände. Das Kolloidsyndrom ist nicht von der Infusionsmenge abhängig. In der Regel treten diese Erscheinungen am Beginn der Infusion auf, verschwinden dann nach Unterbrechung, um bei Fortsetzung der Infusion nicht wieder aufzutreten.

Es kann sich also nicht um eine einfache Überempfindlichkeit handeln, vielmehr um anaphylaktoide Reaktionen, da die toxischen Wirkungen nur bei der ersten Anwendung auftreten (WADDELL, 17). Welcher Mechanismus die genannten Reaktionen im Einzelnen auslöst, ist bis jetzt noch unklar. Da das infundierte Fett zum Teil im retikulo-endothelialen System abgelagert wird, könnte es hierdurch zur Reizung kommen (STORER, 18). Es ist aber auch nicht ausgeschlossen, dass diese Reaktionen mit der physikalischen Struktur der Emulsion speziell mit dem Netzmittel zusammenhängen (MOELLER, 19; JORDAN, 20).

Das zweite beobachtete Syndrom ist das sogenannte "Overloadingsyndrom". Es handelt sich dabei um Reaktionen, die erst nach 15 bis 20 Fettinfusionen auftreten - Fieber, Erbrechen, Anämie, Leukopenie, Leberverfettung, verlängerte Blutungszeit bei Thrombocytopenie. Diese Reaktionen werden offenbar hervorgerufen, weil dem Organismus mehr Fett angeboten wird als er verwerten kann, und weil er andererseits keine Möglichkeit besitzt, überschüssig zugeführtes Fett wieder auszuscheiden (SCHÖN, 21). Auf jeden Fall ergibt sich aus zahlreichen Versuchen, dass sowohl das Kolloidsyndrom wie auch das Überladungssyndrom selten und in geringer Stärke auftreten. So bedeuten sie kein Hindernis für die Zufuhr von Fettemulsionen.

VIII. EIGENE UNTERSUCHUNGEN, MATERIAL UND METHODIK

In unserer Versuchsreihe wurden folgende Bestimmungen ausgeführt:

1. Gesamt fett im Serum.

Reagenzien:

Methanol p.A.

Chloroform p.A.

Ausführung:

In einen 25 ml Messkolben gibt man 8 ml Methanol, 1 ml Serum und 8 ml Chloroform. Im Wasserbad erhitzt man kurz zum Sieden unter ständigem Schütteln. Der Kolben wird abgekühlt und mit Chloroform bis zur Marke aufgefüllt. Die Lösung wird durch ein grobporiges Filter (Schleicher und Schüll Nr. 588) filtriert. 20 ml des Filtrates werden in einen Verdampfungskolben gegeben (kleiner Weithalserlenmeyerkolben) und vorsichtig mit Wasser bis zum Rand aufgefüllt. Die Kölbchen werden ungefähr 12 Stunden in ein Wasserbad gestellt, damit die löslichen Substanzen in das Wasser diffundieren und nur Chloroform mit dem gelösten Fett zurückbleibt. Das Wasser wird dann mit einer Kapillare abgesaugt, bis die Trennschicht reißt. Anschliessend werden die Kölbchen in einen Verdampfer gestellt. Der Rückstand wird mit wenig Methanol-Chloroform gelöst (1:2), quantitativ in ein 5 ml Messkölbchen gebracht und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels ausgewogen und berechnet. Es ergibt sich:

$$\text{Auswage} \times 125 = \text{mg\% Gesamtfett}$$

2. Phosphatidbestimmung.

Reagenzien:

- 1.- 2,5%iges Ammoniummolybdat in 3 n Schwefelsäure
- 2.- Eikonogenlösung (0,5 g umkristallisiertes Eikonogen in 195 ml 15%iger wässriger NaHSO_3 -Lösung und 5,0 ml 20%iger Natriumsulfitlösung lösen)
- 3.- Phosphorsäurestandard (Kaliumphosphat-(primär)-Titrisol 0,0667 Mol auf 1 000 ml auffüllen. Von dieser Lösung nimmt man 10 ml und füllt sie erneut auf 1 000 ml mit bidest. Wasser auf)
- 4.- Veraschungsmischung (Rauchende Salpetersäure und konz. Schwefelsäure im Verhältnis 1:1 gemischt)
- 5.- 0,1%ige wässrige p-Nitrophenollösung in Wasser
- 6.- Konz. Ammoniaklösung (25%ig)

Ausführung:

Die Phosphatidbestimmung erfolgt im Anschluss an die Bestimmung des Gesamtfettes. Die ausgewogene Gesamtfettmenge wird in dem 5 ml Messkolben mit Methanol-Chloroform (1:2) bis zur Marke aufgefüllt und gut durchgeschüttelt. Davon werden 2 ml in einem Kjeldahl-Kolben auf offener Flamme zur Trockne eingedampft. Nach dem Erkalten wird 1 ml einer Mischung von konz. HNO_3 und konz. H_2SO_4 (1:1) zugegeben. Die Lösung wird erhitzt bis keine braunen Dämpfe mehr entweichen, dann abkühlen lassen, mit 2 - 3 ml Wasser versetzt und erneut erhitzt. Wenn keine braunen Dämpfe mehr entweichen, lässt man die Lösung erkalten und bringt sie quantitativ in einen 25 ml Messkolben. Man versetzt mit 1 Tropfen 0,1%iger wässriger p-Nitrophenollösung als Indikator, gibt konz. Ammoniak hinzu bis zur Gelbfärbung, dann 5 ml einer 2,5%igen Ammoniummolybdat in 3 n H_2SO_4 und 1 ml Eikonogen. Der Kolben wird bis zur Marke aufgefüllt, 10 Minuten bei 37°C in ein Wasserbad gestellt und anschliessend im Stufo mit Filter S 72 abgelesen. Parallel wird eine Blindprobe angesetzt mit 2 ml einer KH_2PO_4 -Standardlösung, die so berechnet ist, dass 2 ml der Lösung 41,2 reinen Phosphor enthalten. Berechnung für 2 ml Serumextrakt und 1 cm Schichtdicke der Küvette:

$$\frac{\text{E Messwert} \times \text{konz. Standard in}}{\text{E Standard}} \times 7812,5 = \text{mg\% Lecithin}$$

$$\text{mg\% Lecithin} : 25 = \text{mg\% Lipidophosphor}$$

3. Cholesterinbestimmung.

Reagenzien:

- 1.- Äthanol/Acetonmischung
- 2.- Digitoninlösung (1 g Digitonin in 50 ml 96%igen Alkohol unter Zugabe von 20 ml Wasser durch leichtes Erwärmen lösen und auf 100 ml dest. Wasser auffüllen)

- 3.- Eisenchlorid-Stammlösung (2,5 g $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ in 25 ml Eisessig). Farbreagenz: 1 ml Eisenstammlösung mit konz. Schwefelsäure auf 100 ml auffüllen.
- 4.- Cholesterinstandard

Ausführung:

10 ml Äthanol-Acetonmischung (1:1) werden in einen 25 ml Messkolben gegeben. Unter Schütteln pipettiert man 1 ml Serum dazu. Im Wasserbad erhitzt man unter vorsichtigem Umschwenken bis zum Sieden, lässt auf Zimmertemperatur abkühlen, füllt mit Äthanol-Aceton bis zur Marke auf und filtriert.

a. Gesamtcholesterin

2,5 Filtrat im Zentrifugenglas bis zur Trockne im Wasserbad eindampfen, 3 ml Eisessig zugeben, den Rückstand im Wasserbad lösen, auf Zimmertemperatur abkühlen lassen, 2 ml Farbreagens zugeben und sorgfältig mit Glasstab durchmischen. Im Stuf gegen Leerwert (3 ml Eisessig und 2 ml Farbreagens) bei einer Schichtdicke von 1 cm und Filter S 55 photometrieren.

Berechnung des Gesamtcholesterins:

$$\frac{\text{Ext. Messlösung} \times \text{konz. Stand.}}{\text{Ext. Standard}} \times 1000 = \text{mg\%}$$

b. Freies Cholesterin

2,5 ml Filtrat im Zentrifugenglas eindampfen, bis etwa 0,5 ml übrig bleiben, dann 1 ml Digitoninlösung hinzugeben; 10 Minuten stehen lassen, scharf zentrifugieren, Überstand absaugen, 4 ml Aceton zugeben, gut mischen, nochmals scharf zentrifugieren und das Aceton vorsichtig absaugen. Den Niederschlag trocknen, in 3 ml Eisessig lösen, mit 2 ml Farbreagens mischen und im Stuf mit Filter S 55 gegen Leerwert messen.

Berechnung von freiem Cholesterin:

$$\frac{\text{Ext.Messlösung} \times \text{konz.Stand.}}{\text{Ext.Standard}} \times 1000 = \text{mg\%}$$

c. Verestertes Cholesterin

Das gebundene Cholesterin berechnet man aus der Differenz von Gesamtcholesterin und freiem Cholesterin.

4. Material:

Für unsere Versuche benutzten wir das Lipofundin der Firma B. Braun, Melsungen. Der kalorische Wert dieser Fetteinmulsion beträgt pro Liter 1260 Kalorien.

Die Untersuchungen wurden an 52 Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt am Main ausgeführt. Die Mehrzahl dieser Patientinnen im Alter von 20 bis 72 Jahren erhielten Infusionen, weil sie zusätzliche Kalorien zu ihrer Ernährung brauchten.

Die gegebenen Fetteinmulsionen waren nie älter als 8 Wochen. Sie wurden kühl aufbewahrt.

Die Zusammensetzung des Patientenmaterials zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1:

Diagnose	Gesamtzahl der infundierten Frauen	Fett- untersuchung ausgeführt
Adnexitis	11	9
Frühschwangerschaften (Aborte)	6	6
Kolpitis	2	2
Extrauterin gravidität	1	-
Sactosalpinx	1	1
Niereninsuffizienz	1	-
Genitalkarzinom	27	10
Mammakarzinom	2	1
Kochexie	1	1
Gesamtzahl	52	30

Die Patientinnen bekamen vor und nach der Fettinfusion die normale Krankenhauskost. Es wurden jeweils 500 ml Fettemulsion intravenös infundiert. Initial wurden 3 - 4 Tropfen pro Minute zugeführt. Dann wurde die Tropfenzahl langsam bis zu 45 - 55 Tropfen pro Minute gesteigert. In der Regel wurden 500 ml Fettemulsion in etwa 4 Stunden infundiert. Temperatur, Puls und Blutdruck wurden halbstündlich kontrolliert.

IX. ERGEBNISSE

1. Allgemeine Beobachtungen, Verträglichkeit:

Im Allgemeinen sind die Fettinfusionen ausgezeichnet vertragen worden. Allerdings ist für die Verträglichkeit entscheidend, dass die Einlaufgeschwindigkeit anfangs extrem niedrig gehalten wird. Andernfalls sieht man in den ersten Minuten der Infusion Symptome, die als Kolloidsyndrom bezeichnet werden und in Temperaturanstieg, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Schwindel, Druckgefühl im Bereiche des Sternum, Kurzatmigkeit und Übelkeit bestehen. Am Anfang unserer Untersuchungen sahen wir derartige Erscheinungen bei insgesamt 6 Fällen; späterhin haben wir derartige Komplikationen nicht mehr erlebt. Das mag damit in Zusammenhang stehen, dass später exakter auf die anfänglich notwendige niedrige Einlaufgeschwindigkeit geachtet wurde.

Mit Ausnahme der noch zu besprechenden 3 Fälle ist es während und nach der Infusion niemals zu Temperatursteigerungen, Blutdruckanstieg oder Anstieg der Pulsfrequenz gekommen. Bei 20 Fällen wurden Blutbild, Serumeiweissverhältnisse und Gerinnungssystem kontrolliert. Hier darf die Feststellung genügen, dass sich keine Veränderungen nachweisen liessen, die als pathologische Reaktionen zu werten wären. Auch die Kontrolle der Leberfunktion am Ende und am Tag nach der Infusion (Takata, Bromthaleintest, Weltmann-Band) ergab normale Werte.

Bei den 56 durchgeführten Infusionen war es nur dreimal

notwendig, die Infusion abzubrechen. Die Fülle sollen hier kurz wiedergegeben werden:

Fall 1:

Sch., E., 62 Jahre; Diagnose: Ovarialkarzinom, Haut- und Knochenmetastasen.

Die erste Infusion von 500 ml der 10%igen Fettlösung wurde völlig komplikationslos vertragen. Bei der zweiten Infusion 4 Tage später klagte die Patientin nach Einlaufen von 300 ml über Kopf- und Rückenschmerzen, die sich so steigerten, dass die Infusion abgebrochen werden musste. Nach einer weiteren halben Stunde Übelkeit und Erbrechen.

Da die Patientin jedoch auch sonst infolge ihres Leidens täglich mehrfach erbrach, kann man für diese Symptome nicht mit Sicherheit die Fettinfusion verantwortlich machen, zumal die erste Infusion komplikationslos vertragen wurde.

Fall 2:

St., E., 72 Jahre; Diagnose: Karzinomkochexie bei Collum-Karzinom.

Die Infusion musste sofort nach 12 - 15 Tropfen abgebrochen werden, da eine erhebliche Dyspnoe mit livider Verfärbung der Lippen, sowie Benommenheit eintrat. Fünf Minuten später zeigten sich am ganzen Körper, vorwiegend am Stamm, aber auch am Oberarm und den Oberschenkeln dunkelrote, pfennig- bis fünfmarkstückgrosse, etwas erhabene Flecken. Nach 10 - 15 Minuten waren sie wieder verschwunden. Dabei traten starke Kreuzschmerzen und Schmerzen an beiden Beinen, sowie Fieber von $38,9^{\circ}$ und Schüttelfrost auf.

Fall 3:

W., L., 51 Jahre; Diagnose: Portiokarzinom III^o.

Die Infusion musste nach ungefähr 3 Minuten abgebrochen werden. Die Patientin wurde plötzlich cyanotisch, klagte über Hitzegefühl und Kopfschmerzen, Temperatur $38,1^{\circ}$. Etwa 10 Minuten nach Abbruch der Infusion fühlte sich die Patientin wieder besser, Temperatur nach 40 Minuten normal.

2. Fettbestimmungen im Serum:

a.) Gesamtlipide

Unter der intravenösen Gabe von 50 g Fett steigen die Gesamtlipide beträchtlich an. Der Maximalwert wird stets am Ende der Infusion erreicht, dann fällt der Gesamtlipidspiegel im Serum wieder ab. Allerdings verhalten sich nicht alle untersuchten Personen gleichmäßig. Wir konnten feststellen, dass der Kurvenverlauf bei bestrahlten Frauen flacher ist als bei stoffwechselgesunden Frauen. Im Folgenden sind daher die beiden Gruppen jeweils getrennt aufgeführt.

Bei stoffwechselgesunden Frauen (Tabelle 1 A) beträgt der bei Infusionsende erreichte Maximalwert im Mittel 1337,8 mg%. Dann fällt der Gesamtlipidspiegel wieder ab und liegt nach 24 Stunden knapp unter dem Ausgangswert.

Die Bestrahlungspatientinnen haben bereits einen etwas niedrigeren Ausgangswert als die Normalfälle (Tabelle 1 B); die Differenz beträgt nahezu 100 mg% im Durchschnitt. Das Maximum des Anstiegs wird auch bei der bestrahlten Frauen am Ende der Infusion erreicht, beträgt hier aber nur 768,9 mg%. Nach 24 Stunden liegt der Gesamtlipidspiegel sogar etwas unter dem Ausgangswert. Eine Transporthyperlipämie, wie sie bei Karzinomkranken beschrieben wurde, konnte in keinem Fall festgestellt werden.

b.) Phospholipide (Bestimmt nach Lipoidphosphor)

Auch hier lassen sich die beiden oben angeführten Gruppen unterscheiden. Allerdings ist die Differenz nicht so ausgeprägt wie bei den Gesamtlipiden. Der Ausgangswert beträgt bei den stoffwechselgesunden Frauen 9,94 mg% (Tabelle 2 A), bei den Bestrahlungsfällen 9,19 mg% (Tabelle 2 B). Beide Gruppen erreichen den Maximalwert beim Infusionsende, er beträgt bei den Normalfällen 13,35 mg%, bei den bestrahlten Fällen dagegen nur 10,25 mg%. Nach 24 Stunden sind die Werte bei

Tabelle 1 A:

Gesamt fett (mg%) Stoffwechselgesunde Fälle

	Patient	vor	n 250	n B	3 n B	24 n A
1.	S. A.	487,5	843,7	887,5	418,7	436,0
2.	H. R.	781,0	975,0	1350,0	1131,0	756,2
3.	L. U.	631,0	719,0	1261,0	1037,0	506,0
4.	H. J.	787,0	1100,0	1500,0	1300,0	937,0
5.	Sch. J.	575,0	1000,0	1325,0	1400,0	637,0
6.	H. D.	612,5	1037,5	1625,0	1625,0	625,0
7.	R. G.	787,5	950,0	1550,0	1161,0	438,0
8.	E. H.	750,0	900,0	1025,0	786,0	487,0
9.	H. R.	761,0	687,0	750,0	587,0	525,0
10.	O. E.	694,0	1050,0	1306,0	1168,0	563,0
11.	B. S.	800,0	1090,0	1538,0	1189,0	975,0
12.	St. E.	975,0	1690,0	2305,0	2740,0	955,0
13.	V. Ch.	431,3	668,8	900,0	1225,0	512,5
14.	K. G.	675,0	---	1407,0	---	594,0
	Mittelwert	696,3	977,8	1337,8	1212,9	639,1

Tabelle 1 B:

Gesamt fett (mg%) Bestrahlungsfälle

	Patient	vor	n 250	n B	3 n B	24 n A
1.	Sch. D.	387,5	500,0	400,0	440,0	325,0
2.	Sch. E.	437,5	450,0	718,8	575,0	400,0
3.	H. L.	562,2	700,0	775,0	612,0	550,0
4.	P. T.	625,0	714,0	714,0	600,0	425,0
5.	K. E.	525,0	737,0	875,0	750,0	337,0
6.	O. E.	737,0	651,0	788,0	850,0	788,0
7.	St. E.	812,0	805,0	930,0	861,0	700,0
8.	Sch. J.	700,0	882,0	950,0	940,0	732,0
	Mittelwert	598,3	679,9	768,9	703,6	532,9

Es bedeutet:

vor = vor Infusionsbeginn
 n 250 = nach Infusion von 250 ml
 n B = nach Beendigung der Infusion von 500 ml
 3 n B = 3 Stunden nach Beendigung
 24 n A = 24 Stunden nach Infusionsbeginn

Tabelle 2 A:

Lipoidphosphor (mg%) Stoffwechselgesunde Fälle

	Patient	vor	n 250	n B	3 n B	24 n A
1.	S. A.	6,6	9,7	11,9	7,2	6,8
2.	H. R.	9,7	11,4	12,4	10,5	13,2
3.	L. U.	7,4	8,0	10,9	8,5	11,3
4.	H. J.	11,2	11,8	15,8	15,7	14,8
5.	Sch. J.	12,4	14,3	12,9	19,3	9,5
6.	H. D.	12,7	12,6	17,9	9,3	11,8
7.	R. G.	10,0	11,1	12,8	13,6	9,4
8.	E. E.	11,2	12,9	14,2	15,5	9,9
9.	H. R.	12,8	13,0	12,0	8,9	9,4
10.	O. E.	7,8	7,3	6,5	7,4	5,5
11.	P. S.	8,9	9,2	13,8	12,3	12,4
12.	St. E.	11,1	12,1	14,5	17,7	10,4
13.	V. Ch.	---	---	---	19,5	18,3
14.	K. G.	7,6	---	18,0	---	10,4
	Mittelwert	9,9	11,7	13,4	12,7	10,9

Tabelle 2 B:

Lipoidphosphor (mg%) Bestrahlungsfälle

	Patient	vor	n 250	n B	3 n B	24 n A
1.	Sch. D.	10,4	10,7	12,6	7,0	9,7
2.	Sch. E.	7,8	6,6	8,5	11,3	8,7
3.	H. L.	10,5	11,4	13,8	13,9	12,2
4.	P. E.	7,8	8,6	8,0	8,0	6,6
5.	K. E.	5,9	8,1	8,0	8,5	6,4
6.	O. E.	9,1	10,0	10,5	10,4	10,1
7.	St. E.	13,7	11,5	10,2	10,1	8,7
8.	Sch. J.	8,4	10,8	10,4	9,7	11,1
	Mittelwert	9,2	9,7	10,2	9,9	9,2

Tabelle 3 A:

Lecithin (mg%) Stoffwechselgesunde Fälle

	Patient	vor	n 250	n B	3 n B	24 n A
1.	S. A.	165,7	242,8	298,0	179,5	169,0
2.	H. R.	242,0	276,0	310,0	263,0	330,5
3.	L. U.	185,0	199,0	274,0	216,0	283,0
4.	H. J.	261,0	469,0	395,0	392,0	371,0
5.	Sch. J.	320,5	368,0	323,0	473,0	237,8
6.	H. D.	318,0	314,0	447,0	232,2	254,5
7.	R. G.	251,5	278,1	321,0	339,0	231,5
8.	E. H.	280,0	322,0	354,0	368,0	247,0
9.	H. R.	319,5	324,0	310,0	223,0	236,0
10.	O. E.	193,5	182,5	162,5	184,0	136,0
11.	B. S.	221,2	230,5	346,0	312,0	309,0
12.	St. E.	277,2	303,0	363,0	442,0	260,0
13.	V. Ch.	---	---	---	407,5	457,0
14.	K. G.	189,0	---	449,0	---	261,0
Mittelwert		249,5	292,3	324,8	317,8	270,2

Tabelle 3 B:

Lecithin (mg%) Bestrahlungsfälle

	Patient	vor	n 250	n B	3 n B	24 n A
1.	Sch. D.	251,0	251,8	315,0	175,5	242,0
2.	Sch. E.	194,1	164,5	213,5	282,0	218,6
3.	H. L.	262,8	286,0	345,4	348,0	306,1
4.	P. T.	195,5	216,2	206,2	206,1	166,5
5.	K. E.	149,3	202,0	200,0	212,4	160,5
6.	O. E.	228,2	250,0	262,0	260,0	252,0
7.	St. E.	342,1	288,0	256,8	277,0	218,0
8.	Sch. J.	209,5	270,0	261,0	241,5	278,0
Mittelwert		229,1	241,1	257,7	250,3	230,2

Tabelle 4 A:

Gesamtcholesterin (mg%) Stoffwechselgesunde Fälle

	Patient	vor	n 250	n B	3 n B	24 n A
1.	S. A.	205,0	192,2	211,7	179,0	179,0
2.	H. R.	252,0	281,9	291,0	279,0	146,0
3.	L. W.	211,9	245,0	248,2	265,0	188,0
4.	H. J.	233,8	282,0	324,0	294,0	280,0
5.	Sch. J.	176,8	190,0	211,0	207,4	181,0
6.	H. D.	170,0	178,5	218,0	212,0	158,0
7.	R. F.	237,2	228,1	249,2	254,0	212,1
8.	E. E.	183,5	208,0	188,5	--	189,5
9.	H. R.	204,2	171,4	185,0	182,5	185,0
10.	O. E.	181,0	197,0	210,0	228,8	152,8
11.	E. C.	210,0	214,0	231,0	214,5	191,5
12.	St. E.	337,5	323,0	385,0	383,0	299,0
13.	V. Ch.	208,0	---	255,5	234,6	187,0
14.	K. J.	223,0	--	259,0	---	229,4
	Mittelwert	216,7	225,9	247,7	244,5	198,5

Tabelle 4 B:

Gesamtcholesterin (mg%) Bestrahlungsfälle

	Patient	vor	n 250	n B	3 n B	24 n A
1.	Sch. D.	228,8	209,0	224,0	196,0	175,0
2.	Sch. E.	210,0	221,8	225,5	226,2	193,0
3.	H. L.	210,8	203,0	223,0	223,5	200,0
4.	P. T.	262,2	228,0	237,5	246,0	190,0
5.	K. E.	238,5	233,0	271,5	225,7	224,0
6.	O. E.	214,0	206,0	198,0	189,0	195,2
7.	St. E.	263,8	262,0	256,0	224,0	250,5
8.	Sch. J.	147,5	172,0	167,2	200,0	177,5
	Mittelwert	221,9	216,9	225,3	216,3	200,7

Tabelle 5 A:

Freies Cholesterin (mg%) Stoffwechselgesunde Fälle

	Patient	vor	n 250	n B	3 n B	24 n A
1.	S. A.	71,7	74,3	82,6	63,3	51,5
2.	H. R.	85,4	98,5	114,9	146,5	75,4
3.	L. U.	99,2	118,5	104,0	103,1	78,7
4.	H. J.	92,4	117,7	140,6	131,8	119,6
5.	Sch. J.	81,6	75,3	93,7	110,0	89,4
6.	H. D.	101,2	97,0	113,5	96,1	100,1
7.	R. G.	87,5	84,6	91,6	105,1	82,8
8.	E. H.	68,6	70,1	---	---	76,2
9.	H. R.	76,5	75,7	72,3	63,2	69,7
10.	O.E.	68,5	74,6	74,9	87,6	63,4
11.	B.S.	89,5	88,3	90,5	93,0	69,6
12.	St. E.	144,6	105,9	118,9	160,5	109,8
13.	V. Ch.	75,6	---	85,2	90,5	67,2
14.	K. G.	96,5	---	92,0	---	84,0
	Mittelwert	88,5	90,0	98,1	104,2	81,2

Tabelle 5 B:

Freies Cholesterin (mg%) Bestrahlungsfälle

	Patient	vor	n 250	n B	3 n B	24 n A
1.	Sch. D.	109,0	80,0	81,0	84,6	84,4
2.	Sch. E.	108,0	101,8	108,2	110,0	94,0
3.	H. L.	90,0	90,6	109,2	110,1	81,5
4.	P. T.	108,2	104,8	102,5	98,1	88,0
5.	K. E.	97,0	98,5	107,5	110,5	95,5
6.	O. E.	68,5	70,2	71,2	70,0	72,0
7.	St. E.	99,0	95,0	99,3	98,0	100,0
8.	Sch. J.	44,3	58,6	66,5	61,0	68,5
	Mittelwert	90,6	87,4	93,2	92,8	85,5

Tabelle 6 A:

Verestertes Cholesterin (mg%) Stoffwechselgesunde Fälle

	Patient	vor	n 250	n B	3 n B	24 n A
1.	S. A.	133,3	117,9	129,1	115,7	127,5
2.	H. R.	166,6	163,4	176,1	132,5	70,6
3.	L. U.	112,7	126,5	144,2	161,9	109,3
4.	H. J.	141,4	164,3	183,4	162,2	160,4
5.	Sch. J.	95,2	114,7	117,3	97,4	91,6
6.	H. D.	68,8	81,5	104,5	115,9	57,9
7.	R. G.	149,7	133,5	157,6	148,9	129,3
8.	E. H.	114,9	137,9	---	---	113,3
9.	H. R.	127,7	95,8	112,7	119,3	115,3
10.	O. E.	112,5	122,4	135,1	141,2	89,4
11.	B. S.	120,5	125,7	140,5	121,5	121,9
12.	St. E.	192,9	217,1	266,2	222,5	189,2
13.	V. Ch.	132,4	---	170,3	144,1	119,8
14.	K. G.	126,5	---	167,0	---	145,4
	Mittelwert	128,2	135,1	154,2	140,3	117,2

Tabelle 6 B:

Verestertes Cholesterin (mg%) Bestrahlungsfälle

	Patient	vor	n 250	n B	3 n B	24 n A
1.	Sch. D.	127,9	129,0	143,0	111,4	90,6
2.	Sch. E.	101,2	120,2	117,3	116,2	99,0
3.	H. L.	120,8	112,4	113,8	113,4	119,3
4.	P. T.	154,0	123,2	135,0	147,9	102,9
5.	K. E.	141,5	134,5	164,0	115,2	128,5
6.	O. E.	145,5	135,8	126,8	119,0	123,2
7.	St. E.	164,8	167,0	156,7	126,0	150,5
8.	Sch. J.	103,2	113,4	100,7	139,0	109,0
	Mittelwert	132,3	129,4	132,2	123,5	115,4

Normalpersonen noch gering erhöht, in der Bestrahlungsgruppe hingegen entsprechen sie dem Ausgangswert. Die Differenzen werden noch augenfälliger, wenn aus dem Lipoid-P der Wert für Phospholipide (Lecithin) berechnet wird (Vgl. Tabelle 3 A und 3 B).

c.) Cholesterin

Die Veränderungen der Cholesterine bei Infusion von 500 ml Fettemulsion sind aus den Tabellen ersichtlich.

Bei den stoffwechselgesunden Fällen beobachtet man, dass das Gesamtcholesterin geringfügig ansteigt. (von 216,7 mg% Ausgangswert auf 247,7 mg% bei Infusionsende; Tabelle 4 A), während es bei Bestrahlungsfällen praktisch unverändert bleibt. (221,9 mg% Ausgangswert, 225,3 mg% bei Beendigung der Infusion; Tabelle 4 B).

24 Stunden nach der Infusion beträgt der Wert bei gesunden Frauen 198,5 mg%, bei bestrahlten 200,7 mg% (Tabelle 4 A und 4 B); er liegt also in beiden Gruppen unter dem Ausgangswert.

Das freie Cholesterin steigt sowohl bei den stoffwechselgesunden Fällen (Tabelle 5 A) als auch bei den Bestrahlungsfällen (Tabelle 5 B) geringfügig an (von 88,5 mg% bzw. 90,6 mg% auf 98,1 mg% bzw. 93,2 mg% bei Infusionsende). 24 Stunden nach der Infusion liegt es damit knapp unter dem Ausgangswert.

Vom veresterten Cholesterin liegt der Ausgangswert bei stoffwechselgesunden Frauen bei 128,2 mg%, steigt bis Infusionsende auf 154,2 mg% an, um 24 Stunden nach Anfang der Infusion unter dem Ausgangspunkt zu liegen (117,2 mg%, Tabelle 6 A).

Bei den Bestrahlungsfällen beträgt der Ausgangswert 132,4 mg%. Bei Beendigung der Infusion beträgt das veresterte Cholesterin 132,2 mg%; es fällt auf 115,4 mg% 24 Stunden nach der Infusion ab.

Während bei den stoffwechselgesunden Patienten unter der Fettinfusion ein Ansteigen und danach ein Abfall des veresterten Cholesterins zu beobachten ist, bleibt bei den Bestrahlungsfällen das veresterte Cholesterin während

der Infusionsdauer konstant. Es fällt erst nach Beendigung der Infusion ab.

2 Patientinnen haben wir 100 g Fett (= 1000 ml Emulsion) infundiert. Es handelt sich um 2 Frauen im Alter von 19 und 27 Jahren, die an einer leichten Adnexitis erkrankt waren. Die Infusionsdauer hat 7 - 8 Stunden betragen. In beiden Fällen wurde die Infusion ohne jede Reaktion getragen. Wie häufig zu beobachten, fühlten sich diese beiden Frauen am Tage nach der Infusion besonders wohl. Nachstehende Tabelle gibt die Ergebnisse der Fettbestimmungen wieder.

Stoffwechselgesunde Fälle (1000 ml Fettinfusion)

Gesamtfett (mg%)

Patient	vor	n 500	n P.	3 n B	24 n A
1. M. U.	594,0	1206,0	1091,0	811,0	500,0
2. E. M.	700,0	1682,0	220,0	1400,0	564,0

Lipoidphosphor (mg%)

1. M. U.	14,1	14,8	12,8	13,3	11,0
2. E. M.	12,0	12,2	12,9	14,3	14,0

Lecithin (mg%)

1. M. U.	353,0	370,0	320,0	332,0	274,0
2. E. M.	300,0	300,0	322,0	359,0	348,4

Gesamt-Cholesterin (mg%)

1. M. U.	192,5	205,0	202,2	196,5	154,2
2. E. M.	190,0	227,2	220,1	226,0	175,0

Freies Cholesterin (mg%)

1. M. U.	72,5	79,0	82,5	79,7	62,9
2. E. M.	68,6	83,1	88,8	96,5	80,6

Verestertes Cholesterin (mg%)

1. M. U.	120,0	126,0	119,7	116,8	91,3
2. E. M.	121,4	144,1	132,1	129,5	94,4

Der Gesamtfettspiegel zeigt einen Anstieg bis Ende der Infusion, wie bei den Patientinnen mit Zufuhr von 500 ml. Fettemulsion. Das Maximum liegt um rund 20% höher als bei ungefähr gleichem Ausgangswert. 24 Stunden nach An-

fang der Infusion ist jedoch ebenfalls zu beobachten, dass der Ausgangswert unterschritten ist, wie es nach Infusion von 500 ml der Fall war.

Der Phosphatidspiegel zeigt im wesentlichen ein gleiches Verhalten wie bei der Infusion von 50 g Fett, nämlich einen geringfügigen Anstieg unter der Infusion. Nach 24 Stunden ist der Ausgangswert wieder erreicht bzw. sogar um ein wenig unterschritten. Die Veränderungen sind jedoch so gering, dass man einen bindenden Schluss daraus nicht ziehen kann.

Auch die Cholesterinfraktionen verhalten sich bei intravenöser Gabe von 100 g Fett nicht grundsätzlich anders als von 50 g. Die Reaktion erscheint auch nicht ausgeprägter. Dies ist auch nicht zu erwarten, da ja Cholesterinkörper nicht infundiert werden.

X. DISKUSSION

Zweifellos stellt die Einführung der Fettinfusion eine wesentliche Bereicherung der Therapie dar. Lässt sich doch erstmals eine kalorisch ausreichende intravenöse Ernährung durchführen, ohne dass der Organismus mit Flüssigkeit überlastet wird. Es gelingt, mit 1 Liter einer 10%igen Fettemulsion (in 5%iger Glucoselösung) etwa 1100 cal parenteral zuzuführen, mit 1 Liter einer 15%igen Fettemulsion etwa 1600 cal. Damit ist der Ruhebedarf fast gedeckt.

Das Problem der intravenösen Fetternnährung scheiterte bisher an den häufig auftretenden Nebenreaktionen. Hierbei lassen sich grundsätzliche Typen unterscheiden, nämlich das gelegentlich bereits bei der ersten Infusion auftretende "Kolloidsyndrom" und das bei langanhaltender parenteraler Fetternnährung gelegentlich zu beobachtende "Overloading syndrome".

Das ausgeprägte "Kolloidsyndrom" haben wir nur bei 2 unserer Fälle beobachten können, wenn wir davon absehen, dass - wie auch bei der Infusion von Kochsalzlösung oder Traubenzuckerlösung - gelegentlich einmal geringe sub-

jektive Erscheinungen wie Kopfschmerzen auftreten. Abgesehen von diesen 2 Fällen haben wir auch keine Temperaturschwankungen beobachten können, die über das Mass einer normalen Tagesschwankung hinausgehen oder gar als Fieber anzusprechen wären. Im Übrigen haben wir die Zwischenfälle am Beginn unserer Versuche gesehen. Das liegt einmal daran, dass zwischenzeitlich die von uns verwendete Fettlösung (Lipofundin, Braun-Melsungen) verbessert wurde, zum anderen aber sehr wesentlich daran, dass wir anfangs offenbar nicht genügend auf die Vorschriften hinsichtlich der Infusionsgeschwindigkeit geachtet haben.

Für das Auftreten von Nebenreaktionen ist die Infusionsgeschwindigkeit ein ausserordentlich wichtiger Faktor. SCHÖN, der die gleichen Feststellungen machte, gibt folgendes Schema an:

1. Minute	3 Tropfen
2. Minute	5 Tropfen
3. Minute	10 Tropfen
5. Minute	25 Tropfen
10. Minute	50 Tropfen

Über 50 Tropfen pro Minute sollte keinesfalls hinausgegangen werden (1, 5, 6, 21). Bei unseren Versuchen hielten wir uns ziemlich genau an diese Vorschrift. Nebenreaktionen sahen wir nur noch, wenn wir über die angegebene Tropfenzahl hinausgingen.

Wir sind auf Grund unserer Untersuchungen der Überzeugung, dass das Kolloidsyndrom bei exaktem Einhalten der Infusionsgeschwindigkeit vermeidbar ist.

Hinsichtlich des Overloading-syndrome haben wir keine eigenen Erfahrungen, da wir in keinem Falle so zahlreiche Fettinfusionen vorgenommen haben, dass ein solches Syndrom hätte entstehen können. Es handelt sich hierbei um folgende Reaktionen: Hohes Fieber, Kopf- und Rückenschmerzen, Übelkeit und Schluckbeschwerden, Anorexie und Irritabilität. Dazu findet sich Anämie, Thrombopenie und Verlängerung der Gerinnungszeit. Ausserdem sieht man oft eine zersistierende Hyperlipämie. Diese scheint jedoch nicht für das Overloading-syndrome verantwortlich zu sein, denn sie ist

nach Infusion mehrerer Liter Fettlösung - über einen längeren Zeitraum - ziemlich regelmässig zu beobachten, ohne dass die Symptome des **Overloading-syndrome** etwa jedesmal und konstant auftreten würden.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, dass das infundierte Fett nicht so rasch metabolisiert wird als es infundiert wird. Es entwickelt sich regelmässig eine temporäre Hyperlipämie, die für einige Stunden nach der Infusion anhält. Eine Erklärung für diese Hyperlipämie versucht ALEXANDER zu geben (zit.n.21); nach seiner Auffassung übt die Fettemulsion einen hemmenden Einfluss auf die Hormone aus, welche den Fettstoffwechsel regulieren. - Möglicherweise hängt die Geschwindigkeit des Verschwindens des Fettes aus dem Blut auch von den Emulgatoren ab, welche den verschiedenen Infusionslösungen beigegeben sind. Sicher ist aber, dass die Dauer der Postinfusionshyperlipämie von der Menge des infundierten Fettes abhängt (21). Auch in unseren Untersuchungen zeigt sich, dass bei Infusion von 50 g Fett eine kürzer anhaltende Hyperlipämie entsteht als bei Infusion von 100 g.

Daneben bestehen offenbar auch individuelle Unterschiede. Wir können an Hand unseres Materials zeigen, dass die Patientinnen, welche röntgenbestrahlt wurden, nicht nur eine in der Höhe geringere sondern auch eine zeitlich kürzere Postinfusionshyperlipämie aufzuweisen haben als andere Patienten. Offensichtlich gehören sie zu den Personen, die in der Literatur als "rapid clearer" den "delayed clearers" gegenübergestellt werden (1, 16, 21).

Wir vermögen nicht zu sagen, ob die Röntgenbestrahlung, die bei unseren schnellklärenden Karzinompatienten durchgeführt wurde, einen ursächlichen Einfluss auf die Klargeschwindigkeit ausübt; die Möglichkeit muss man zweifellos einräumen. Daneben spielen jedoch sicher auch noch andere Faktoren eine Rolle, insbesondere der Ernährungszustand der Patienten. Unsere Karzinompatientinnen befinden sich im Durchschnitt in einem mehr oder weniger stark reduzierten Kräfte- und Ernährungszustand. Bei diesen

Frauen liegt das Maximum der Blutfettkonzentration bei Infusionsende wesentlich niedriger als bei Frauen in normalem Ernährungszustand. Ähnliche Beobachtungen bei unterernährten Patienten machte SCHÖN (21). Schliesslich spielen bei dem Klärmechanismus wahrscheinlich auch individuelle Faktoren eine gewisse Rolle.

Im Übrigen kann der Kläreffekt des Blutes durch Heparin und Heparinoide gesteigert werden. Wir selbst haben einige, im Rahmen dieser Arbeit nicht dargelegte Versuche durchgeführt. Gibt man vor der Fettinfusion 10'000 Einheiten Heparin, so sieht man einen geringeren Anstieg und rascheren Abfall der Fettkurve im Blut. Möglicherweise fördert Heparin die Bindung der Fette an die - und - Globuline, sodass sie auf diesem Wege rascher aus dem Serum verschwinden. Untersuchungen mit markierten Fettsäuren ergaben nicht nur eine Abkürzung der Postinfusionshyperlipämie, sondern auch eine erhöhte Ausscheidung von markiertem CO_2 in der Atemluft nach Heparininjektion (21). Offenbar wird nicht nur der Fetttransport sondern auch der Ab- und Umbau der infundierten Fette sowie die Fettverbrennung durch Heparin gesteigert.

Obwohl wesentliche Mengen von Phospholipiden in der Fette- emulsion nicht enthalten sind, fanden wir bei unseren Untersuchungen regelmässig eine geringe Erhöhung der Phospholipide während der Infusion. Möglicherweise handelt es sich hierbei um einen reaktiven Vorgang, da der Anstieg durch die geringe infundierte Phospholipidmenge nicht ausgelöst sein kann (5, 6, 16, 21).

Schliesslich haben wir auch regelmässig einen Anstieg der Cholesterinfraktionen gesehen. Im Gegensatz dazu hatte EVERETT ebenso gesetzmässig einen Abfall beobachtet (zit. n.21). Eine Erklärung dieser divergierenden Beobachtungen ist wohl nur aus der Verwendung verschiedener Fette- mulsionen abzuleiten: Bekanntlich lösen Fette mit vorwiegend gesättigten Fettsäuren eine Erhöhung, Fett mit zahlreichen ungesättigten Fettsäuren hingegen eine Senkung des Cholesterinspiegels im Blut aus.

Insgesamt können wir feststellen, dass die Einführung der Fettemulsionen eine wesentliche Bereicherung der Therapie darstellt, weil es mit ihrer Hilfe erstmals gelingt, parenteral eine ausreichende Kalorienmenge zuzuführen. Die Nebenreaktionen sind unter Beachtung der Vorschriften über die Infusionsgeschwindigkeit gering, selten und von kurzer Dauer.

XI. ZUSAMMENFASSUNG

Mit den intravenös applizierbaren Fettemulsionen ist ein neuer Weg der parenteralen Ernährung beschritten. Untersuchungen bei 56 Fettinfusionen ergaben, dass die Nebenreaktionen gering sind und bei Beachtung der Infusionsvorschriften nur selten auftreten. Während und nach der Infusion besteht eine Hyperlipämie, deren Höhe und Dauer von verschiedensten Faktoren abhängig ist. Im allgemeinen wird das Maximum der Hyperlipämie bei Infusionsende erreicht, nach 4 - 6 Stunden haben sich die Fettwerte im Serum wieder normalisiert. Patienten in herabgesetztem Ernährungszustand (Karzinompatientinnen unter der Röntgenbestrahlung) zeigen eine besonders rasche Fettklärung des Blutes.

LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. Drescher, H. und Zöllner, N. Parenterale Fetterernährung und ihre Beeinflussung durch Heparin. Dtsch. Med. Wschr. 85, 1135 (1960)
2. Heller, L. Erfahrungen mit der intravenösen Fettzufuhr in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde. Melsunger Med. Mitteilg. aus Wiss. u. Praxis 2353 (1962)
3. Baba, U. Über den Abbau direkt infundierten Fetts im Tierkörper. J. Exp. Med. 17, 154 (1931)
4. Holt, L. E. The intravenous administration of fat. J. Pediat. 6, 151 (1935)
5. Bo Edgren Intravenöse Fetteemulsionen. Dtsch. Med. Wschr. 86, 701 (1961)
6. Dohrmann, R. On the problem of therapy with intravenously administered fats. Arch. Klin. Chir. 292, 153 (1959)
7. Schulze, G. Zur Frage der Verwertbarkeit parenteral zugeführten Fetts. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 65, 713 (1959)
8. Kauste, O. Intravenöse Fetteemulsionen. Ann. Paediat. Fenn. 4, 1 (1958)
9. Hallmann, N. Intravenöse Fetteemulsionen. Ann. Paediat. Fenn. 2, 62 (1956)
10. Shafiroff, B. G. P. Intravenous infusions of concentrated combined fat emulsions into human subjects. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (NY) 72, 543 (1949)
11. Harper, H. A. Review of physiological chemistry. Six edition: Los Altos (Cal.), 1957
12. Vogt, W. Chemische und pharmakologische Eigenschaften saurer Phospholipide. Arzneimittel-Forsch. 8, 253 (1958)
13. Breusch, F. L. Seifenhemolyse und Fettsäurenkonstitution. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 286, 148 (1951)
14. Feldberg, W. The formation of lysolecithin and of a muscle stimulating substance by snake venoms. J. Physiol. (Lond.) 94, 232 (1938/39)

15. Vogt, W. Darmerregende Aktivität verschiedener Phosphatide und Glycolipide. Naunym-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmac. 240, 134 (1960)
16. Vogt, W. Pharmakologische Wirkungen von Lipiden. Med.-Pharmaz. Mitt. aus Wiss. und Praxis (Melsungen) 2284 (1962)
17. Waddell, W. R. Clinical observations on the use of non phosphatide fat emulsions. Metabolism 6, 815 (1957)
18. Storer, E. H. Fat emulsion for clinical intravenous therapy. Arch. Surg. 80, 214 (1960)
19. Moeller, H. C. A study of two intravenous fat emulsions in human subjects. J. Lab. Clin. Med. 46, 450 (1955)
20. Jordan, P. H. Observations on patient tolerance with intravenous administration of fat emulsion. Surg. Gynec. Obstet. 102, 737 (1956)
21. Schön, H. Fetteemulsionen in der parenteralen Ernährungstherapie. S. Karger 1962

Herrn Prof. Dr. L. Heller danke ich
verbindlichst für die Überlassung
des Themas und für die jederzeit ge-
währte Unterstützung bei der Durch-
führung und Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 14. Oktober 1937 wurde ich, Peter Jordan, als Sohn des Kaufmanns Paul Jordan und seiner Ehefrau Anita geb. Eckstein in Düsseldorf geboren.

1939 kam ich mit meinen Eltern nach Chile, besuchte nach Absolvierung einer Vorschule 10 Jahre lang das Liceum Manuel de Salas in Santiago. 1957 bestand ich daselbst das Abitur. In dieser Zeit erwarb ich die Chilenische Staatsangehörigkeit.

Im November 1957 begann ich das Studium der Medizin an der J. W. Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Nach dem 5. Vorklinischen Semester legte ich das Physikum ab.

Im März 1964 beendete ich das Staatsexamen in Frankfurt am Main.

Peter Jordan

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer:

Universität Frankfurt am Main:

Prof.Dr.W.Amelung(Innere Medizin), Prof.Dr.Dr.Dr.W.Artelt (Geschichte der Medizin), Prof.Dr.H.Betke (Hygiene und Arbeitsmedizin), Prof.Dr.H.G.Boenninghaus (Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde), Prof.Dr.M.Czerny (Experimentalphysik), Prof.Dr.B.de Rudder (Kinderheilkunde), Prof.Dr.K.Felix (Physiologische Chemie), Prof.Dr.J.Frey (Innere Medizin), Prof.Dr.H.Frick (Anatomie), Prof.Dr.Frowein (Neurologie und Psychiatrie), Prof.Dr.Geissendörfer (Chirurgie), Prof.Dr.H. Giersberg (Zoologie), Prof.Dr.O.Grüner (Gerichtliche und soziale Medizin), Prof.Dr.E.Güntz (Orthopädie), Prof.Dr.W. Halbsguth (Botanik), Prof.Dr.R.Heinecker (Innere Medizin), Prof.Dr.R.Heintz (Innere Medizin), Prof.Dr.E.Heintz (Vegetative Physiologie), Prof.Dr.L.Heller (Geburtshilfe und Gynäkologie), Prof.Dr.F.Herrmann (Dermatologie), Prof.Dr.K. Herzberg (Hygiene und Bakteriologie), Prof.Dr.F.Hoff (Innere Medizin), Prof.Dr.P.Holtz (Pharmakologie und Toxikologie), Prof.Dr.J.Jürgens (Innere Medizin), Prof.Dr.G.Kahlau (Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie), Prof. Dr.O.Käser (Geburtshilfe und Gynäkologie), Prof.Dr.W.Kuhl (Kinematische Zellforschung), Prof.Dr.B.Kummer (Anatomie), Prof.Dr.E.Landes(Dermatologie), Prof.Dr.G.Leonhardi(Dermatologie), Prof.Dr.Lieb (Augenheilkunde), Prof.Dr.K.Luff (Gerichtliche und soziale Medizin), Prof.Dr.Martin (Innere Medizin), Prof.Dr.R.Mittermaier (Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde), Prof.Dr.H.A.Müser (Physik), Prof.Dr.R.Ortmann (Anatomie), Prof.Dr.J.v.Reckow (Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde), Prof.Dr.W.Ried (Organische Chemie), Prof.Dr.L.Róka (Physiologie und physiologische Chemie), Prof.Dr.W.Rotter (Pathologie), Prof.Dr.P.Royen (Anorganische Chemie), Prof. Dr.A.W.Schwenzer (Geburtshilfe und Gynäkologie), Prof.Dr. D.Starck (Anatomie), Prof.Dr.R.Thiel (Augenheilkunde), Prof. Dr.E.Ungeheuer (Chirurgie), Prof.Dr.K.Weisse (Kinderheilkunde), Prof.Dr.Westermann (Pharmakologie und Toxikologie) Prof.Dr.Wezler (Physiologie), Prof.Dr.Th.Wieland(Organische Chemie), Prof.Dr.H.Zimmermann(Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie), Prof.Dr.J.Zutt (Psychiatrie und Neurologie); Priv.doz.Dr.H.K.Brehm(Geburtshilfe und Gynäkologie), Priv.doz.Dr.R.Degkwitz(Neurologie und Psychiatrie), Priv.doz.Dr.J.Otto(Augenheilkunde), Priv.doz.Dr.W.Weber (Chirurgie und Urologie), Priv.doz.Dr.G.Wilhelm (Kinderheilkunde).

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Über parenterale Ernährung mit Fettemulsionen" in der Universitätsfrauenklinik unter Leitung von Prof. Dr. L. Heller ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde (oder wird) in folgenden Publikationsorgan..... veröffentlicht.


Unterschrift

Frankfurt am Main, den 20. Febr. 1964

